

• 儿童传染病防治 • 论著 •

口服六价重配轮状病毒活疫苗在 6~12 周龄婴幼儿人群中的效果研究

潘璐璐¹ 靳飞¹ 刘勇² 周海松³ 吕为刚⁴ 周卫维⁵ 韩碧华¹ 石晨⁶ 郭翔⁶ 董霖⁶ 李庆亮⁶ 吴志伟¹

¹ 河北省疾病预防控制中心疫苗临床研究所, 石家庄 050021; ² 大名县疾病预防控制中心疫苗临床研究项目办公室, 邯郸 056900; ³ 正定县疾病预防控制中心疫苗临床研究项目办公室, 石家庄 050800; ⁴ 邯郸市永年区疾病预防控制中心疫苗临床研究项目办公室, 邯郸 056900; ⁵ 涞水县疾病预防控制中心疫苗临床研究项目办公室, 保定 074100; ⁶ 武汉生物制品研究所有限公司轮状病毒疫苗室, 武汉, 430207

通信作者: 吴志伟, Email: wuzhiwei19860607@163.com

【摘要】 目的 评估 6~12 周龄婴幼儿人群口服六价重配轮状病毒活疫苗(Vero 细胞)后预防轮状病毒性胃肠炎的保护效力和疫苗安全性。**方法** 2019 年 3 月至 2021 年 3 月在河北省共计 4 个研究现场采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照设计, 纳入 6~12 周龄婴幼儿受试者共计 2 300 名, 采用区间随机化方法, 按 1:1 的比例分为疫苗组和安慰剂对照组, 每组 1 150 名。所有受试者分别在第 0 天、28 天和 56 天口服 1 剂六价重配轮状病毒活疫苗/安慰剂。观察疫苗接种后 28 d 内的疫苗不良反应并进行严重程度分级。收集接种试验疫苗/安慰剂后至整个研究结束期间所有急性胃肠炎病例, 试验期包括 2 个轮状病毒流行季, 分析疫苗的保护效力。**结果** 研究共入组 2 300 名婴儿, 其中 1 975 名受试者完成三剂疫苗接种(疫苗组 986 名, 安慰剂组 989 名)。疫苗组和安慰剂组人口基线特征均衡可比。研究中共 766 名婴儿发生 1 193 例次疫苗不良反应, 发生率为 33.33%(766/2 300)。发生率最高的疫苗不良反应为发热, 组间发生率差异无统计学意义($P=0.314$)。全程免疫后 28 d 内发生的疫苗不良反应以 1 级(19.50%, 448/2 298)和 2 级(17.49%, 402/2 298)为主。预防疫苗所含型别轮状病毒感染引起的任何严重程度急性胃肠炎的保护率为 81.56%(95%CI: 62.43%~90.95%), 预防任何型别轮状病毒感染所致任何严重程度、重度、导致住院的急性胃肠炎保护率分别为 72.92%(95%CI: 55.55%~83.50%)、89.05%(95%CI: 72.41%~95.65%)和 78.59%(95%CI: 25.51%~93.85%)。**结论** 本研究疫苗具有良好的安全性, 且对疫苗所含型别以及任何型别轮状病毒感染所致急性胃肠炎均有较好的保护效果。

【关键词】 轮状病毒; 疫苗; 疫苗不良反应; 保护效果

DOI: 10.3760/ema.j.cn331340-20240620-00128

Efficacy of the oral hexavalent live reassortant rotavirus vaccine inoculated in infants aged 6-12 weeks

Pan Lulu¹, Jin Fei¹, Liu Yong², Zhou Haisong³, Lyu Weigang⁴, Zhou Weiwei⁵, Han Bihua¹, Shi Chen⁶, Guo Xiang⁶, Dong Ben⁶, Li Qingliang⁶, Wu Zhiwei¹

¹Institute of Vaccine Clinical Research, Hebei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Shijiazhuang 050021, China; ²Daming County Center for Disease Control and Prevention, Handan 056900, China; ³Zhengding County Center for Disease Control and Prevention, Shijiazhuang 050800, China; ⁴Yongnian County Center for Disease Control and Prevention, Handan 056900, China; ⁵Laishui County Center for Disease Control and Prevention, Baoding 074100, China; ⁶Rotavirus Vaccine Section, Wuhan Institute of Biological Product Co., Ltd., Wuhan 430207, China
Corresponding author: Wu Zhiwei, Email: wuzhiwei19860607@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of the oral hexavalent live reassortant rotavirus vaccine (Vero cells) in preventing rotavirus gastroenteritis in infants aged 6-12 weeks. **Methods** From March 2019 to March 2021, a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted at four research sites in Hebei Province. A total of 2 300 infants aged 6-12 weeks were enrolled, with 1 150 in the vaccine group and 1 150

in the placebo group by a block randomization method, allocated in a 1:1 ratio. All participants received one dose of either the oral hexavalent live reassortant rotavirus vaccine or placebo on day 0, day 28, and day 56. Vaccine-related adverse reactions were observed within 28 days post-vaccination and graded by severity. All cases of acute gastroenteritis occurring from vaccination to the end of the study were collected. The study period included two rotavirus epidemic seasons. The protective efficacy of the vaccine was analyzed. **Results** A total of 2 300 infants were enrolled in the study, among whom 1 975 participants completed the three-dose vaccination regimen (with 986 infants in vaccine group and 989 infants in placebo group). The baseline demographic characteristics between the vaccine and placebo groups were balanced and comparable. A total of 766 cases with 1 193 vaccine-related adverse reactions were reported, with an incidence rate of 33.33% (766/2 300). The most common vaccine-related adverse reaction was fever, with no statistically significant difference in incidence between the two groups ($P=0.314$). Adverse reactions occurring within 28 days post-vaccination were primarily classified as Grade 1 (19.50%, 448/2 298) and Grade 2 (17.49%, 402/2 298). The vaccine demonstrated a protective efficacy of 81.56% (95%CI: 62.43%-90.95%) in preventing acute gastroenteritis of any severity caused by rotavirus infections of the vaccine strains. The protective efficacy against acute gastroenteritis of any severity, severe acute gastroenteritis, and acute gastroenteritis leading to hospitalization caused by infections of any rotavirus strain was 72.92%(95%CI: 55.55%-83.50%), 89.05%(95%CI: 72.41%-95.65%), and 78.59% (95%CI: 25.51%-93.85%), respectively. **Conclusions** The vaccine in this study demonstrates good safety and provides effective protection against acute gastroenteritis caused by both the vaccine strains and any strain of rotavirus.

【Key words】 Rotavirus; Vaccine; Vaccine adverse event; Efficacy

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20240620-00128

轮状病毒(rotavirus,RV)是导致全世界范围内儿童、婴儿腹泻的最常见病原体。RV 性胃肠炎(rotavirus gastroenteritis,RVGE)是由 RV 所致的急性消化道传染病,人群普遍易感,特别是 6~24 月龄的婴幼儿^[1]。据 WHO 统计,2013 年全球约有 21.5 万<5 岁儿童死于 RV 感染,占<5 岁儿童死亡总数的 3.4%^[2-3]。RVGE 全年均可发病,每年 11 月份到次年 3 月份为发病高峰期。RVGE 临床上尚无特异性治疗手段,预防最有效的方式是接种疫苗。

全球范围已上市的 RV 疫苗包括默克公司(默沙东)的 RotaTeq、葛兰素史克的 Rotarix、仅在印度和巴勒斯坦使用的 Rotavac 和 Rotasiil、国内兰州生物的单价 RV 疫苗。本研究疫苗为武汉生物制品所有限责任公司研发的六价重配 RV 活疫苗,覆盖血清型包括 G1、G2、G3、G4、G8 和 G9 共 6 种^[4-8],该疫苗已经通过临床 I、II 期试验,I 期临床研究入组 200 名受试者,成人组 40 名受试者中有 7 名发生不良事件,以腹痛、腹泻为主;儿童组 40 名受试者中有 21 名发生不良事件,以发热为主;婴幼儿组 120 名受试者中有 106 名发生不良事件,以发热、腹泻为主。各组间不良反应严重程度主要以 1 级为主。

本研究是在前期临床试验基础上开展的国内多中心、随机、双盲、安慰剂对照设计 III 期临床试验(国家药品监督管理局批件号:2015L0112),现场工作在河北、湖南、浙江和广西四个地区开展。本文对河北省内研究对象全程免疫后的疫苗效力和安全性进行分析,现报告如下。

对象与方法

一、研究对象

2019 年 3 月至 2021 年 3 月在河北省正定县、大名县、涞水县和邯郸市永年区疾病预防控制中心开展研究,招募 6~12 周龄的当地常住户籍人口,共纳入 2 300 名受试者。纳入标准:年龄在 6~12 周龄(要求出生体重 $\geq 2\ 500$ g,孕周在 37~42 周);无疫苗接种禁忌症、未接种过任何 RV 疫苗者。排除标准:对疫苗中任何成分过敏者,既往有任何疫苗接种严重过敏史;先天性胃肠道疾病史、肠套叠病史(包括容易引起肠套叠的胃肠道先天畸形)、RVGE 病毒史等;免疫功能障碍或缺陷、接受免疫抑制治疗、先天性或遗传性免疫缺陷家族史等;患有癫痫、脑病或其他进行性神经系统疾病者。

二、样本量计算

取一类错误 $\alpha=0.05$, 检验效能 90%, 假定试验疫苗针对 G1/G2/G3/G4/G8/G9 型 RV 引起的任何严重程度的急性胃肠炎 (acute gastroenteritis, AGE) 的保护效力不低于 55%, 任何严重程度 RVGE 的 2 个流行季累计发病率预计为 5%, 疫苗组和安慰剂组的入组分配比例为 1:1。同时, 考虑疫苗对重度 RVGE 的保护效力, 假定试验疫苗针对重度 RVGE 的保护效力不低于 70%, 重度 RVGE 的两个流行季累计发病率预计为 1%, 采用大样本 Poisson 分布假设情况下的确切条件方法计算样本量, 则每组需要样本量 2 693 例, 两组共 5 386 例。另外, 考虑研究对象约 20% 脱落率, 试验最终计划入组 6 400 例, 每组 3 200 例。试验现场在河北、湖南、浙江和广西四个地区开展, 其中河北省内样本量为 2 300 例。本研究经河北省疾病预防控制中心伦理委员会批准 (批准函号: IRB2018-001), 研究对象法定监护人充分知情后自愿签署知情同意书。

三、随机化分组

本试验采用区组随机化的方法, 应用 SAS 统计软件产生受试者的随机化编号, 河北省根据现场所承担的样本量和招募计划分配疫苗编号。依据筛选合格的受试者的入组顺序依次分配随机编号, 根据编号获取和接种疫苗。疫苗组与对照组采用 1:1 比例, 每组 1 150 人。疫苗组: 接种武汉生物制品研究所有限责任公司生产的口服六价重配 RV 活疫苗 (Vero 细胞), 含 G1、G2、G3、G4、G8 和 G9 共 6 种血清型。该疫苗使用人-牛轮状病毒重配株, 病毒含量 105.5 FFU/血清型/剂。疫苗规格 2 mL/瓶, 每 1 次人口服剂量为 2 mL, 疫苗批号 (有效期) 为 201810002 (2020 年 7 月 25 日)。对照组: 接种安慰剂, 无疫苗有效成分, 规格 2 mL/瓶, 每 1 次人口服剂量为 2 mL, 批号 (有效期) 为 201810001 (2020 年 7 月 23 日)。

四、疫苗接种及不良反应监测

疫苗和安慰剂均经过中国食品药品检定研究院检验合格, 在 2~8 °C 条件运输保存, 有效期内使用。每位研究对象于 0、28、56 d 进行 3 剂疫苗接种, 每次接种后需在接种现场留观 30 min, 观察即时疫

苗不良反应。以主动监测和被动报告方式收集研究对象接种后 28 d 内的疫苗相关不良反应。按照《预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则》进行严重程度分级。分析与疫苗接种有关的不良反应发生率、严重程度, 对疫苗不良反应发生次数和发生时间进行描述, 评价疫苗安全性。

从接种 1 剂六价重配 RV 活疫苗或安慰剂后 14 d 直至整个研究结束, 收集 2 个 RV 流行季中接种试验疫苗/安慰剂后至整个研究结束期间所有 AGE 的病例, 一旦研究对象出现 AGE 症状, 其监护人及时采集粪便样本, 并记录《急性胃肠炎报告卡》。粪便样本通过 ELISA 检测 RV 抗原, PCR 方法对所有 RV 抗原阳性的样本进行 RV 核酸检测以及 G (VP7) 和 P (VP4) 分型。研究采用国际通用的 Vesikari 临床评分系统评定 AGE 严重程度: <7、7~10、≥11 分别为轻、中、重度病例。分别评价研究疫苗预防疫苗所含型别/任何型别的 RV 感染引起的任何严重程度 AGE、重度 AGE、导致住院的 AGE 的保护效力。

五、统计学分析

对符合方案集的研究对象人群, 疫苗组和对照组人口学资料、基线特征, 计数资料采用例数进行描述, 组间差异比较进行 χ^2 检验。计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间差异采用 t 检验。采用 Fisher 确切概率法对不良事件发生率的组间差异进行统计学比较。计算疫苗组和安慰剂组疫苗所含型别/任意型别 RV 感染引起的任何严重程度、重度及导致住院的 AGE 人年发病率, 采用 Poisson 回归模型对组间差异进行比较。绘制接种后各时间点疫苗所含型别 RV 感染引起的任何严重程度的 AGE 发病率的森林图后, 计算疫苗保护率。所有统计学分析均采用 SAS 9.4 统计软件完成, 双侧检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

一、基本情况

本研究共筛查 2 541 名受试者, 2 300 名婴儿入组。2 298 名受试者至少完成 1 剂疫苗接种, 包括疫

苗组 1 149 名和安慰剂组 1 149 名，均纳入疫苗安全性分析，纳入疫苗安全性分析的两组研究对象年龄和性别比(男/女)差异均无统计学意义($t=1.45$, $P=0.147$; $\chi^2=1.78$, $P=0.181$)。2 133 名受试者完成 3 剂疫苗接种，其中疫苗组 1 061 人，安慰剂组 1 072 人，符合方案要求纳入疫苗保护效力分析的受试者 1 975 名(疫苗组 986 人，安慰剂组 989 人)，纳入疫苗保护效力分析的两组研究对象年龄和性别比(男/女)差异也无统计学意义($t=1.85$, $P=0.064$; $\chi^2=1.22$, $P=0.269$)。

2 203 名受试者完成第 1 个流行季病例随访和观察，期间脱落 97 例；2 201 名受试者完成第 2 个流行季病例随访和观察，期间脱落 2 例。研究期间共脱落 99 例，其中疫苗组和安慰剂对照组分别为 50 例(4.35%, 50/1 150)和 49 例(4.26%, 49/1 150)，脱落主要原因为受试者家长自愿退出研究(非不良事件引起)。

二、疫苗安全性

疫苗组和安慰剂组的疫苗不良反应发生率见表 1。研究期间，共有 766 名受试者发生 1 193 例次疫苗不良反应，发生率为 33.33%(766/2 298)。发生率最高的疫苗不良反应为发热：疫苗组发生 230 例 282 例次(20.02%, 230/1 149)、安慰剂组发生 210 例 237 例次(18.28%, 210/1 149)，组间发生率差异无统计学意义($P=0.314$)。其他疫苗不良反应如腹泻、易激惹(异常哭闹)、呕吐、嗜睡、厌食(哺乳障碍)及超敏反应等组间发生率比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。胃肠系统疾病疫苗组和安慰剂组发生率分别为 0.44%(5/1 149)和 0.78%(9/1 149)，组间比较差

异无统计学意义($P=0.422$)。

全程免后 28 d 内发生的疫苗不良反应以 1 级(19.50%, 448/2 298)、2 级(17.49%, 402/2 298)为主。1 级疫苗不良反应发生率组间比较差异有统计学意义($P=0.031$)，疫苗组(21.32%, 245/1 149)稍高于安慰剂组(17.67%, 203/1 149)；其他严重程度的疫苗不良反应发生率组间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。2 级疫苗不良反应发生率[17.58%(202/1 149) vs. 17.41%(200/1 149); $P=0.956$]。与研究疫苗有关的 3 级疫苗不良反应中，疫苗组发生 29 例 35 例次(2.52%, 29/1 149)，安慰剂组发生 28 例 33 例次(2.44%, 28/1 149)，组间差异无统计学意义($P=1.000$)。疫苗组与研究疫苗有关的 3 级及以上发热(3 例 3 例次, 0.26%, 3/1 149)低于安慰剂组(5 例 5 例次, 0.44%, 5/1 149)，组间比较差异无统计学意义($P=0.726$)。

研究期间共发生 6 例 8 例次严重疫苗不良反应，发生率为 0.26%(6/2 298)，组间发生率相同(均为 0.26%, 3/1 149)，症状主要为胃肠道疾病。其中疫苗组发生胃肠道疾病 1 例、代谢类疾病 1 例及川崎病 1 例。安慰剂组发生 3 例胃肠道系统疾病。

三、疫苗效力

2 个流行季病例监测期共发生 758 例 1 089 例次 AGE 病例(疫苗组 363 例，安慰剂组 395 例)，共采集粪便样本 1 071 份，ELISA 阳性 103 份。其中 Vesikari 评分 11 分及以上 53 例(重度)，7~10 分 34 例(中度)、7 分以下 15 例(轻度)，导致住院 64 例；PCR 分型 73 例。

2 个流行季病例监测数据显示，疫苗组共发生

表 1 口服六价重配轮状病毒活疫苗不良反应发生例次与频率

疫苗不良反应	安慰剂组($n=1\ 149$)			疫苗组($n=1\ 149$)			P 值
	例次	例数	发生率(%)	例次	例数	发生率(%)	
发热	237	210	18.28	282	230	20.02	0.314
腹泻	122	110	9.57	127	118	10.27	0.625
呕吐	69	59	5.13	71	55	4.79	0.773
易激惹	64	53	4.61	58	53	4.61	1.000
嗜睡	26	24	2.09	41	39	3.39	0.073
厌食	26	24	2.09	30	25	2.18	1.000
变态反应	9	8	0.70	7	7	0.61	1.000
胃肠系统疾病	9	9	0.78	8	5	0.44	0.422

疫苗所含型别 RV 感染所致 AGE 病例 9 例(人年发病率为 0.56%);安慰剂组共发生 48 例(人年发病率为 3.03%),两组间人年发病率经 Poisson 回归分析发现,差异有统计学意义($P<0.001$)。试验疫苗预防疫苗所含型别 RV 感染引起的任何严重程度 AGE 的保护率为 81.56%(95%CI:62.43%~90.95%)。

疫苗组未发生疫苗覆盖血清型别 RV 感染所致的重度 RVGE 和住院的 RVGE,对照组分别发生 33 例(发病率:2.06/100 人年)和 9 例(发病率:0.56/100 人年),组间发病率差异均有统计学意义($P=0.004$),试验 RV 疫苗针对疫苗覆盖血清型别的 RV 感染所致的重度、住院 RVGE 的疫苗效力分别为 100.00%(95%CI:88.31%~100.00%)和 100%(95%CI:49.36%~100.00%)。

疫苗组发生任何型别 RV 感染所致 AGE 病例、重度病例和住院病例分别为 20 例(人年发病率为 1.25%)、5 例(人年发病率为 0.31%)和 3 例(人年发病率为 0.19%);对照组共发生 72 例(人年发病率为 4.61%)、45 例(人年发病率为 2.83%)和 14 例(人年发病率为 0.87%),两组间人年发病率差异均有统计学意义($P<0.001$ 、 <0.001 和 0.015),试验疫苗预防任何型别 RV 感染引起的任何严重程度 AGE、重度及住院的 AGE 保护率分别为 72.92%(95%CI:55.55%~83.50%)、89.05%(95%CI:72.41%~95.65%)和 78.59%(95%CI:25.51%~93.85%)。

讨 论

全球近 40%的 5 岁以下儿童腹泻住院病例与 RV 有关,腹泻仍然是儿童死亡的主要原因。疫苗接种是控制 RV 感染的有效手段。不同种类的 RV 疫苗具有不同的特点,各国根据疫苗特点、成本效益和每个国家的免疫规划策略来评估各种接种方案。在本研究之前,陈红等^[8]选择河北、湖南和浙江等地进行了血清学流行病学调查。本文基于流行病学调查结果,采用全球流行株即 G1、G2、G3、G4、G8 和 G9 型作为疫苗株,研制成六价重配 RV 活疫苗,采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验设计,评价该疫苗在 6~12 周龄的婴幼儿人群中的保护效力、

安全性和免疫原性。

一、口服六价重配 RV 活疫苗的安全性良好

数据显示,安全性方面与 I 期临床研究结果一致^[9]。接种本研究疫苗不良反应严重程度以 1 级和 2 级为主,疫苗组仅 1 级疫苗不良反应发生率稍高于安慰剂组,2 级及以上严重程度的疫苗不良反应发生率组间差异均无统计学意义。两组最常见的不良反应均为发热和腹泻。研究对象接种疫苗后发热可能是由于婴儿体温调节中枢及胃肠发育不全导致体温波动。根据国家药品监督管理局 2005 年发布的《预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则》(NMPA, 2005)^[10],婴幼儿实际正常体温在(36.2~37.7)℃之间波动,2019 年 12 月国家药品监督管理局发布新版《预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则》^[11],将婴儿最低发热体温改为 37.5℃。本研究在最新标准指南的基础上,以体温超过 37.1℃即判为发热 1 级,发热发生率仍低于默沙东 RotaTeq 疫苗临床试验中设置 37.5℃的发热发生率^[12],说明本研究疫苗在引起发热中较 RotaTeq 更为安全。此外,不良反应发生率第二的胃肠道反应,本研究疫苗组和安慰剂组发生率也均低于 RotaTeq^[12]。本研究未报告肠套叠或死亡病例,说明该研究疫苗安全性良好。

二、口服六价重配 RV 活疫苗具有较好的疫苗保护效力

本文疫苗对于其所含型别 RV 感染引起的任何严重程度 AGE、重度/导致住院的 AGE 存在较好的保护效果,对于任何型别 RV 感染所致任何严重程度 AGE、重度/导致住院的 AGE,该疫苗均存在交叉保护作用。该结论与其他已获批准的 RV 疫苗有效性研究结果相符^[13-14]。相关研究结果显示,接种疫苗后随访 1 年,Rotarix 预防了 58%的 RVGE,而在 2 年随访期间,重度 RVGE 减少了 35%^[15];RotaTeq 相对应的数据结果分别为 57%和 44%^[15]。与腹泻高死亡率国家相比,在腹泻死亡率低的发达国家/地区疫苗的效果更好^[15]。考虑中低收入国家较低的疫苗保护效果是由多种因素造成的,如 RV 流行病学的差异,感染强度高,与其他肠道病原体合并感染、营养

不良、母亲自身抗体对疫苗摄取的干扰,以及与其他疫苗的联合接种等^[14,16-17]。尽管在高死亡率国家/地区显示疫苗效果一般,但疫苗用于预防严重 AGE 导致的死亡在人群数量上影响更大,提示在实际环境中评价疫苗有效性具有更远的社会意义,浙江省的研究也证实其具有较好的成本收益,值得推广^[18]。

本研究存在一定局限性:首先,研究对象民族大多数为汉族,将来需要纳入更多民族的研究对象以进一步评价疫苗安全性;其次,本研究样本量有限,对于疫苗安全性方面,不足以发现较罕见不良反应,因此安全性评价还需更多数据支持。

利益冲突 石晨、郭翔、董桦、李庆亮为武汉生物制品研究所职员,但均未参与项目现场实施、数据收集及统计分析,其余作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 潘璐璐、吴志伟、靳飞:研究设计、采集分析数据、文章撰写;刘勇、周海松、吕为刚:研究实施、采集数据、对文章知识性内容做批阅;周卫维、韩碧华:实施研究和现场指导;石晨、郭翔、董桦、李庆亮:提供资金支持

参 考 文 献

- [1] Ward RL, Clemens JD, Sack DA, et al. Culture adaptation and characterization of group A rotaviruses causing diarrheal illnesses in Bangladesh from 1985 to 1986[J]. *J Clin Microbiol*, 1991, 29(9): 1915-1923. DOI: 10.1128/jcm.29.9.1915-1923.1991.
- [2] Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children[J]. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9(5): 565-572. DOI: 10.3201/eid0905.020562.
- [3] Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000-2013[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62 Suppl 2: S96-S105. DOI: 10.1093/cid/civ1013.
- [4] Rotavirus vaccines WHO position paper: January 2013 - Recommendations[J]. *Vaccine*, 2013, 31(52): 6170-6171. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.05.037.
- [5] Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B, et al. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: Implications for rotavirus vaccine programs[J]. *J Infect Dis*, 2005, 192 Suppl 1:S146-S159. DOI: 10.1086/431499.
- [6] Fang ZY, Yang H, Qi J, et al. Diversity of rotavirus strains among children with acute diarrhea in China: 1998-2000 surveillance study[J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40(5): 1875-1878. DOI: 10.1128/JCM.40.5.1875-1878.2002.
- [7] Duan ZJ, Liu N, Yang SH, et al. Hospital-based surveillance of rotavirus diarrhea in the People's Republic of China, August 2003-July 2007[J]. *J Infect Dis*, 2009, 200 Suppl 1: S167-173. DOI: 10.1086/605039.
- [8] 陈红, 李庆亮, 段凯, 等. 2016-2017 年河北正定县、湖南湘潭县及浙江玉环市轮状病毒 VP7 基因的分子流行病学特征[J]. *中国生物制品学杂志*, 2021, 34(4): 415-427, 431. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.003311.
- [9] Wu ZW, Li QL, Zhou HS, et al. Safety and immunogenicity of a novel oral hexavalent rotavirus vaccine: A phase I clinical trial[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(7): 2311-2318. DOI: 10.1080/21645515.2020.1861874.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则[M]. 北京: 国家食品药品监督管理局, 2005.
- [11] 国家食品药品监督管理局. 预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则[M]. 北京: 国家食品药品监督管理局, 2019.
- [12] Mo Z, Mo Y, Li M, et al. Efficacy and safety of a pentavalent live human-bovine reassortant rotavirus vaccine (RV5) in healthy Chinese infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine*, 2017, 35(43): 5897-5904. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.08.081.
- [13] Soares-Weiser K, Maclehorse H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhea: Vaccines in use[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(2): CD008521. DOI: 10.1002/14651858.CD008521.pub2.
- [14] Varghese T, Kang G, Steele AD. Understanding rotavirus vaccine efficacy and effectiveness in countries with high child mortality[J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10(3): 346. DOI: 10.3390/vaccines10030346.
- [15] Soares-Weiser K, Maclehorse H, Ben-Aharon I, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhea: Vaccines in use[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(5): CD008521. DOI: 10.1002/14651858.CD008521.
- [16] Glass RI, Steele AD. The value of cholera vaccines reassessed[J]. *Lancet*, 2005, 366(9479): 7-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66551-8.
- [17] Steele AD, Victor JC, Carey ME, et al. Experiences with rotavirus vaccines: Can we improve rotavirus vaccine impact in developing countries?[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15(6): 1215-1227. DOI: 10.1080/21645515.2018.1553593.
- [18] 甘正凯, 周建红, 张艳, 等. 5 岁以下婴幼儿接种 5 价轮状病毒疫苗的卫生经济学评价 (基于决策树-马尔可夫模型)[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2023, 50(6): 404-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230427-00069.

(收稿日期: 2024-06-20)